

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Mai 2002 (30.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/42302 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 471/04**,
A61K 31/437, A61P 9/00, 15/00 // (C07D 471/04, 231:00,
221:00)

Moospfad 30, 42113 Wuppertal (DE). **PERZBORN, Elisabeth** [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/13064

(74) **Gemeinsamer Vertreter:** **BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. November 2001 (12.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 57 754.7 22. November 2000 (22.11.2000) DE

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):** **BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US):** **STASCH, Johannes-Peter** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, 42651 Solingen (DE). **FEURER, Achim** [DE/DE]; Schlinghofenerstrasse 36, 51519 Odenthal (DE). **WEIGAND, Stefan** [DE/DE]; Rückertweg 35, 42115 Wuppertal (DE). **STAHL, Elke** [DE/DE]; Reuterstrasse 124, 51467 Bergisch Gladbach (DE). **FLUBACHER, Dietmar** [DE/DE]; Walder Strasse 352, 40724 Hilden (DE). **ALONSO-ALJA, Cristina** [ES/DE]; August-Macke-Weg 3, 42781 Haan (DE). **WUNDER, Frank** [DE/DE]; Viktoriastrasse 91, 42115 Wuppertal (DE). **LANG, Dieter** [DE/DE]; Wimmersberger Strasse 60, 42553 Velbert (DE). **DEM-BOWSKY, Klaus** [DE/US]; 289 Shawmut Avenue, Boston, MA 02116 (US). **STRAUB, Alexander** [DE/DE];

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen
- insgesamt in elektronischer Form (mit Ausnahme des Kopfbogens); auf Antrag vom Internationalen Büro erhältlich

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** NOVEL SULFONAMIDE-SUBSTITUTED PYRAZOLOPYRIDINE DERIVATIVES

(54) **Bezeichnung:** NEUE SULFONAMID-SUBSTITUIERTE PYRAZOLOPYRIDINDERIVATE

(57) **Abstract:** The invention relates to novel pyrazolopyridine derivatives of formula (I) wherein R¹ represents H, Cl or NH₂, and R² and R³ form, together with the heteroatoms to which they are bonded, a five to six-membered heterocycle which can be saturated or partially unsaturated, can optionally contain at least one other heteroatom from the group N, O, S and can be optionally substituted. The invention also relates to salts, isomers and hydrates of said derivatives, in the form of stimulants of soluble guanylate cyclase and as agents for treating cardiovascular diseases, hypertension, thrombo-embolic diseases and ischaemia, sexual dysfunction, inflammations, and diseases of the central nervous system.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyrazolopyridinderivate der Formel (I) worin R¹ für H, Cl oder NH₂ steht; R² und R³ zusammen mit den Heteroatomen, an welche sie gebunden sind, einen fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden, der gesättigt oder teilweise ungesättigt sein kann, gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O, S enthalten kann und gegebenenfalls substituiert sein kann; sowie Salze, Isomere und Hydrate davon, als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase und zur Verwendung als Mittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hypertonie, von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, sexueller Dysfunktion oder Entzündungen sowie zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems.



WO 02/42302 A1

Neue Sulfonamid-substituierte Pyrazolopyridinderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, welche die lös-
liche Guanylatcyclase stimulieren, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arznei-
mittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankun-
gen.

Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das
cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO),
das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale
überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die
Biosynthese von cGMP aus Guanosintriphosphat (GTP). Die bisher bekannten Ver-
treter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach
der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriure-
tische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimu-
lierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei
Untereinheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das
ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den
Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die
Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen
nicht durch NO stimulieren. Auch CO ist in der Lage, am Eisen-Zentralatom des
Häms anzugreifen, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die
durch NO.

Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phos-
phodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine
entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere
bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation
und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen,
welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter patho-

physiologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen, Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann.

5

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

10

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriffe am Eisenzentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

15

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br.J.Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al., J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587) sowie verschiedene substituierte Pyrazolderivate (WO 98/16223).

20

25

Weiterhin sind in der WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569 und WO 00/21954 Pyrazolopyridinderivate als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase beschrieben. In diesen Patentanmeldungen sind auch Pyrazolopyridine beschrieben, welche einen Pyrimidinrest in 3-Position aufweisen. Derartige Verbindungen weisen eine sehr hohe in vitro Aktivität bezüglich der

30

- 3 -

Stimulation der löslichen Guanylatcyclase auf. Allerdings zeigte es sich, dass diese Verbindungen hinsichtlich ihrer in vivo-Eigenschaften wie beispielsweise ihrem Verhalten in der Leber, ihrem pharmakokinetischen Verhalten, ihrer Dosis-Wirkungsbeziehung oder ihrem Metabolisierungsweg einige Nachteile aufweisen.

5

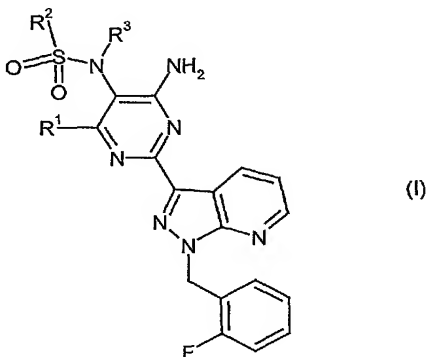
Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, weitere Pyrazolopyridinderivate bereitzustellen, welche als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase wirken, aber nicht die vorstehend aufgeführten Nachteile der Verbindungen aus dem Stand der Technik aufweisen.

10

Diese Aufgabe wird gemäß der vorliegenden Erfindungen durch Verbindungen gemäß Anspruch 1 gelöst. Diese neuen Pyrazolopyridinderivate zeichnen sich durch einen Pyrimidinrest in 3-Position aus, der ein bestimmtes Substitutionsmuster aufweist, nämlich einen Sulfonamidrest in 5-Position des Pyrimidinrings sowie eine oder zwei Aminogruppen in 4- und gegebenenfalls 6-Position des Pyrimidinrings.

15

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I)



20

worin

- 5 R^1 für H, Cl oder NH_2 steht;
- R^2 und R^3 zusammen mit den Heteroatomen, an welche sie gebunden sind, einen
 fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden, der gesättigt oder
 teilweise ungesättigt sein kann, gegebenenfalls ein oder mehrere
 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O, S enthalten kann und
 gegebenenfalls substituiert sein kann;
- sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.
- 10 Bevorzugt sind gemäß der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), bei
 denen
- 15 R^1 für H, Cl oder NH_2 steht;
- R^2 und R^3 zusammen mit den Heteroatomen, an welche sie gebunden sind, einen
 fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden, der gesättigt oder
 teilweise ungesättigt sein kann, gegebenenfalls ein oder mehrere
 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O, S enthalten kann;
- 20 sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.
- Besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I), bei denen
- 25 R^1 für H, Cl oder NH_2 steht;
- R^2 und R^3 zusammen mit den Heteroatomen, an welche sie gebunden sind, einen
 gesättigten fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden;
- 30 sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethan-
10 sulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der
15 erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racem-
25 formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise, beispielsweise durch chromatographische Trennung, in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. In den erfindungsgemäßen Verbindungen vorhandene Doppelbindungen können in der cis- oder trans- Konfiguration (Z- oder E-Form) vorliegen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

- 5 Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form ihrer Hydrate vorkommen, wobei die Zahl der an das Molekül gebundenen Wassermoleküle von der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung abhängt.

10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders angegeben im allgemeinen die folgende Bedeutung:

Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, 15 Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodeyl, Eicosyl genannt.

Alkylen steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylen, Ethylen, Propylen, α -Methylethylen, β -Methylethylen, α -Ethylethylen, β -Ethylethylen, 20 Butylen, α -Methylpropylen, β -Methylpropylen, γ -Methylpropylen, α -Ethylpropylen, β -Ethylpropylen, γ -Ethylpropylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, Nonylen, Decylen, Dodeylen und Eicosylen genannt.

Alkenyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Iso- 25 propenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl, Isooctenyl genannt.

30 Alkinyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt

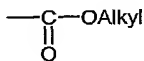
mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl und 2-Hexinyl benannt.

5 Acyl steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, das über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

10 Alkoxy steht im allgemeinen für einen über einen Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym verwendet.

15 Alkoxyalkyl steht im allgemeinen für einen Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der durch einen Alkoxyrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



20 dargestellt werden.

25 Alkyl steht hierbei im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

30 Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

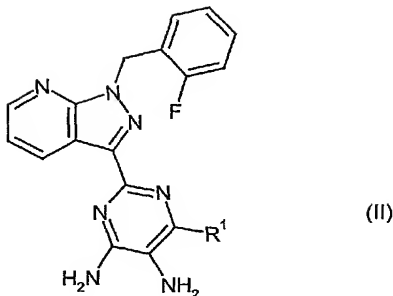
Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im allgemeinen bis zu 8 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy.
5 Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

10 Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen, beispielsweise 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten
15 kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranlyl, 1,2,3 Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl,
20 Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyranlyl. Der Begriff "Heteroaryl" (bzw. "Hetaryl") steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden
25 durch die Umsetzung der Verbindung der Formel (II)



wobei R^1 wie vorstehend definiert ist;

5 mit einer Verbindung der Formel $X-L-SO_2X$

wobei

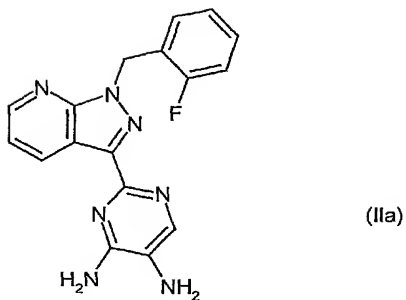
10 X für eine durch eine Aminogruppe substituierbare Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen steht;

L für eine Alkandiyldgruppe oder eine Alkendiylgruppe mit jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatomen steht, wobei ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, S ersetzt sein können, und
 15 wobei die Gruppe gegebenenfalls substituiert sein kann;

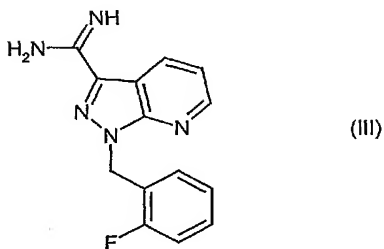
in Gegenwart einer organischen Base bei Raumtemperatur und anschließender Umsetzung mit einer Base in einem organischen Lösungsmittel unter Erhitzen.

20 Die Ausgangsverbindung der Formel (IIa)

- 10 -

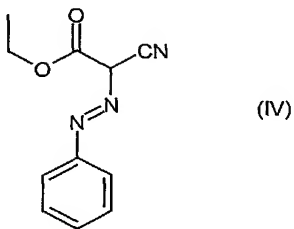


kann hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung der Formel (III)



5

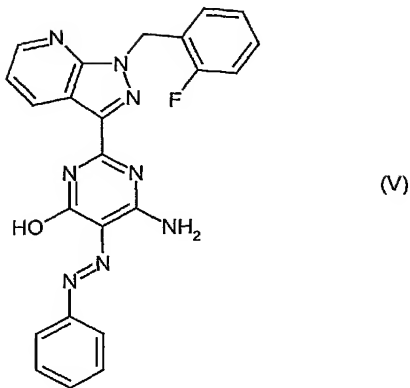
mit der Verbindung der Formel (IV)



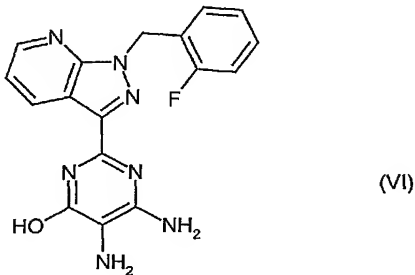
10

in einem organischen Lösungsmittel unter Erhitzen zu einer Verbindung der Formel (V)

- 11 -

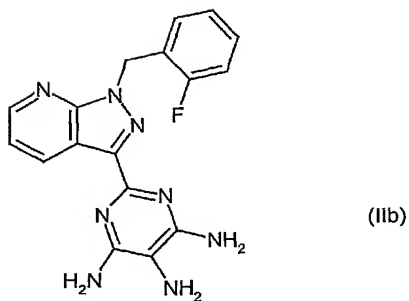


- 5 Umsetzung mit einem Reduktionsmittel wie Raney-Nickel in Gegenwart von Wasserstoff in einem organischen Lösungsmittel unter Erhitzen zu einer Verbindung der Formel (VI)



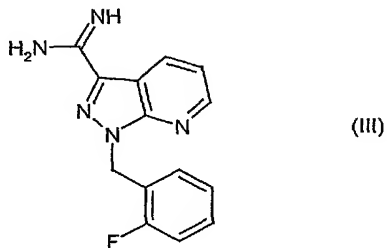
- 10 und Entfernung der Hydroxygruppe durch Umsetzung mit einem Chlorierungsmittel wie POCl₃ in Gegenwart einer organischen Base unter Erhitzen und anschließende Umsetzung mit Ammoniumformiat in Gegenwart eines Katalysators in einem organischen Lösungsmittel.
- 15 Die Ausgangsverbindung der Formel (IIb)

- 12 -

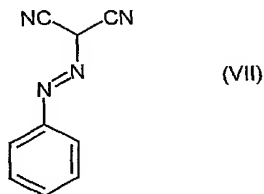


kann hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung der Formel (III)

5



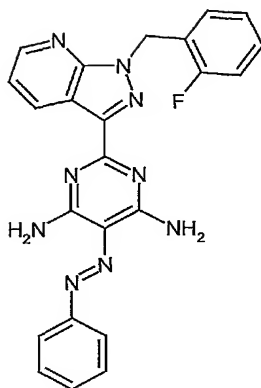
mit der Verbindung der Formel (VII)



10

in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base unter Erhitzen zu einer Verbindung der Formel (VIII)

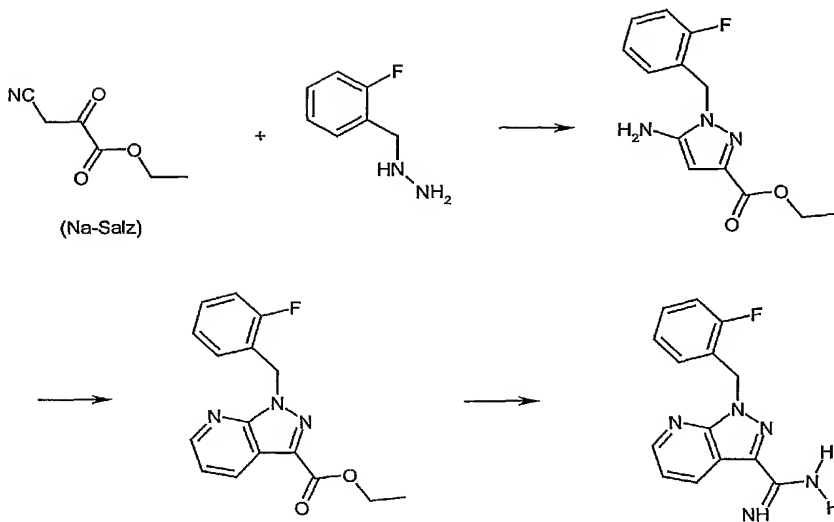
- 13 -



(VIII)

5 und Umsetzung mit einem Reduktionsmittel wie Raney-Nickel in einem organischen Lösungsmittel unter Erhitzen.

Die Verbindung der Formel (III) lässt sich gemäß folgendem Reaktionsschema herstellen:



- Die Verbindung der Formel (III) ist in einer mehrstufigen Synthese aus dem literaturbekannten Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylesters (Borsche und Manteuffel, Liebigs. Ann. Chem. 1934, 512, 97) erhältlich. Durch dessen Umsetzung mit 2-Fluorbenzylhydrazin unter Erhitzen und Schutzgasatmosphäre in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan erhält man den 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester, der durch Umsetzung mit Dimethylaminoacrolein im sauren Medium unter Schutzgasatmosphäre und Erhitzen zum entsprechenden Pyridinderivat cyclisiert. Dieses Pyridinderivat 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester wird durch eine mehrstufige Sequenz, bestehend aus Überführung des Esters mit Ammoniak in das entsprechende Amid, Dehydratisierung mit einem wasserentziehenden Mittel wie Trifluoressigsäureanhydrid zum entsprechenden Nitrilderivat, Umsetzung des Nitrilderivats mit Natriumethylat und abschließende Reaktion mit Ammoniumchlorid in die Verbindung der Formel (III) überführt.

Die Verbindung der Formel (IV) ist erhältlich aus Cyanessigsäureethylester und Anilin gemäß der Vorschrift von Menon R., Purushothaman E, J. Indian Chem. Soc. 74 (1997), 123.

- 5 Die Umsetzung der Verbindung der Formel (III) mit der Verbindung der Formel (IV) zur Verbindung der Formel (V) kann durch Umsetzung dieser Reaktanden vorzugsweise in äquimolaren Mengen gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem aromatischen Kohlenwasserstoff, insbesondere Toluol, vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden,
10 beispielsweise 12 Stunden, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise 60-130°C, vorzugsweise unter Rückfluss des Lösungsmittels erfolgen.

- Die Umsetzung der Verbindung der Formel (V) zur Verbindung der Formel (VI) kann durch Umsetzung mit Wasserstoff in Gegenwart eines für derartige Reaktionen
15 herkömmlich eingesetzten Katalysators wie beispielsweise Raney-Nickel in einem für derartige Reaktionen herkömmlich eingesetzten organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylformamid (DMF) (vgl. auch die Angaben zur Synthese der Verbindung VIII) vorzugsweise durch Anlegen von 30 bis 80 bar Wasserstoff, insbesondere 50 bis 70 bar Wasserstoff und Rühren der Reaktionslösung für mehrere
20 Stunden, beispielsweise 24 Stunden, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise 50-100°C, vorzugsweise bei 50 bis 80°C erfolgen.

- Die Entfernung der Hydroxygruppe aus der Verbindung der Formel (VI) unter Erhalt der Verbindung der Formel (IIa) kann erfindungsgemäß bevorzugt über eine zwei-
25 stufige Reaktion erfolgen. Im ersten Schritt wird gemäß der vorliegenden Erfindung die Hydroxygruppe durch eine Halogengruppe, vorzugsweise einen Chlorrest ersetzt. Dies kann durch Umsetzung der Verbindung der Formel (VI) mit einer vorzugsweise äquimolaren Menge eines Halogenierungsmittels, insbesondere eines Chlorierungsmittels wie beispielsweise POCl_3 in Gegenwart katalytischer Mengen einer organischen Base, beispielsweise einem Amin, vorzugsweise N,N-Dimethylanilin, gegeben-
30 enfalls in einem für derartige Reaktionen herkömmlich eingesetzten organischen

Lösungsmittel vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise 3 bis 6 Stunden, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise 60-130°C, vorzugsweise unter Rückfluss der Reaktionslösung erfolgen. Im zweiten Schritt wird dann der Halogenrest wie der Chlorrest auf dem Fachmann bekannte herkömmliche Art, beispielsweise durch Umsetzung mit einem Überschuss, beispielsweise einem sieben- bis fünfzehnfachen Überschuss an Ammoniumformiat in Gegenwart eines für derartige Reaktionen herkömmlich eingesetzten Katalysators wie beispielsweise Pd/C in einem für derartige Reaktionen herkömmlich eingesetzten organischen Lösungsmittel wie beispielsweise einem Alkohol, vorzugsweise Methanol, und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden bis zu mehreren Tagen, beispielsweise 1 bis 3 Tagen, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise 50-130°C, vorzugsweise unter Rückfluss der Reaktionslösung entfernt.

Die Synthese der Verbindung der Formel (VII), Phenylazomalondinitril, aus Anilin und Malondinitril durch Diazotierung ist literaturbekannt (L.F.Cavalieri, J.F.Tanker, A.Bendich J.Am.Chem.Soc. 1949, 71,533).

Die Umsetzung der Verbindung der Formel (IIb) mit Phenylazomalondinitril (Verbindung der Formel (VII)) erfolgt in Gegenwart einer Base. Als Basen können hierbei im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)-amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt ist Natriummethanolat.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Alkohole wie Methanol und Ethanol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

10

Die Reaktion wird unter Erhitzen auf Temperaturen zwischen 60°C und 110°C und Normaldruck durchgeführt. Man lässt das Reaktionsgemisch etwa 5-24 Stunden, vorzugsweise 12 bis 24 Stunden reagieren.

15

Anschließend wird durch Spaltung der Azogruppe die Verbindung der Formel (IIb) erhalten. Als Reduktionsmittel können hierfür Metalle, insbesondere Zink, in Gegenwart von Mineralsäuren wie Salzsäure, Na_2SO_4 , Borane oder Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators verwendet werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel.

20

Als Lösemittel können die vorstehend genannten Lösemittel eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist hierbei Dimethylformamid (DMF). Die Reaktion wird vorzugsweise unter Erwärmen, beispielsweise bei 50-80°C, und einem Wasserstoffdruck von 30 bis 80 Bar, vorzugsweise 50 bis 70 Bar durchgeführt. Man lässt die Reaktionspartner etwa 24 Stunden reagieren.

25

Die so erhaltenen Verbindungen der Formel (II) können durch Umsetzung mit einer äquimolaren Menge oder vorzugsweise eines Überschusses, beispielsweise eines ein- bis fünffachen Überschusses, insbesondere eines ein- bis dreifachen Überschusses einer Sulfonylverbindung der Formel $\text{X-L-SO}_2\text{X}$, wobei X für eine durch eine Aminogruppe substituierbare Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen steht und

30

L für eine Alkandiygruppe oder eine Alkendiylgruppe mit jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatomen steht, wobei ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, S ersetzt sein können, und wobei die Gruppe gegebenenfalls substituiert sein kann, in die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) überführt werden. Die Reaktion erfolgt in zwei Schritten. Zunächst werden die Verbindungen der Formel (II) mit einer äquimolaren Menge oder vorzugsweise eines Überschusses, beispielsweise eines ein- bis fünffachen Überschusses, insbesondere eines ein- bis dreifachen Überschusses der vorstehend beschriebenen Sulfonylverbindungen der Formel $X-L-SO_2X$ in Gegenwart einer Base wie einem organischen Amin, vorzugsweise Pyridin, vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise 12 Stunden, bei Raumtemperatur umgesetzt. Die vorstehend beschriebenen und hierbei verwendeten Sulfonylverbindungen sind käuflich erhältlich oder auf dem Fachmann bekannte Weise zugänglich. Anschließend werden die so erhaltenen Zwischenprodukte in einem organischen Lösungsmittel gelöst, mit einem Überschuss, beispielsweise einem ein- bis zehnfachen Überschuss, insbesondere einem drei- bis achtfachen Überschuss einer Base versetzt und vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise 12 Stunden, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise 60-130°C, vorzugsweise, vorzugsweise 70-90°C zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) umgesetzt. Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Alkohole wie Methanol und Ethanol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt Dimethylformamid. Als Basen können hierbei im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkali-

carbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)-amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo-
5 [2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt ist Kaliumcarbonat.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung
15 sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren,
20 Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäß-
25 erkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von
30 Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems

wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion, Osteoporose, Gastroparese und Inkontinenz eingesetzt werden.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

Darüber hinaus umfasst die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

Organische Nitratre und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

Außerdem umfasst die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnnyder (1990) TiPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

Biologische Untersuchungen

10

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogen-
15 begaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$: 1; $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$: 1,4; KH_2PO_4 : 1,2; NaHCO_3 : 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfaßt, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 IIC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie
20 parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus
25 wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC_{50}). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1 %. Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1: Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM]
1	290
3	350

5 **Bestimmung der Leberclearance in vitro**

Ratten werden anästhesiert, heparinisiert, und die Leber in situ über die Pfortader perfundiert. Ex vivo werden dann aus der Leber mittels Collagenase-Lösung die primären Ratten-Hepatozyten gewonnen. Es wurden $2 \cdot 10^6$ Hepatozyten pro ml mit
10 jeweils der gleichen Konzentration der zu untersuchenden Verbindung bei 37°C inkubiert. Die Abnahme des zu untersuchenden Substrates über die Zeit wurde bioanalytisch (HPLC/UV, HPLC/Fluoreszenz oder LC/MSMS) an jeweils 5 Zeitpunkten im Zeitraum von 0-15 min nach Inkubationsstart bestimmt. Daraus wurde über Zellzahl und Lebergewicht die Clearance errechnet.

15

Bestimmung der Plasmaclearance in vivo

Die zu untersuchende Substanz wird Ratten über die Schwanzvene intravenös als Lösung appliziert. Zu festgelegten Zeitpunkten wird den Ratten Blut entnommen,
20 dieses wird heparinisiert und durch herkömmliche Maßnahmen Plasma daraus gewonnen. Die Substanz wird im Plasma bioanalytisch quantifiziert. Aus den so ermittelten Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufen werden über herkömmliche hierfür verwendete nicht-kompartimentelle Methoden die pharmakokinetischen Parameter errechnet.

25

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

5 Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

10 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

15 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

20 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 700, vorzugsweise 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 80, insbesondere 0,1 bis 30mg/kg Körpergewicht.

25 Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

BeispieleAbkürzungen:

- 5 RT: Raumtemperatur
 EE: Essigsäureethylester
 MCPBA: m-Chlorperoxybenzoesäure
 BABA: n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6
 (50:9:25.15; org. Phase)
- 10 DMF: N,N-Dimethylformamid

Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:

- 15 T1 E1: Toluol - Essigsäureethylester (1:1)
 T1 EtOH1: Toluol - Methanol (1:1)
 C1 E1: Cyclohexan - Essigsäureethylester (1:1)
 C1 E2: Cyclohexan - Essigsäureethylester (1:2)

Methoden zur Ermittlung der HPLC-Retentionszeiten:

20

*Methode A (HPLC-MS):*Eluent: A= CH₃CN B=0.6 g 30%ige HCl /l H₂O

Fluss: 0.6 ml/min

Säulenofen: 50°C

25 Säule: Symmetry C18 2.1*150mm

Gradient:

Zeit (min)	%A	%B	Fluss (ml/min)
0	10	90	0.6
4	90	10	0.6
9	90	10	0.8

*Methode B (HPLC):*Eluent: A=5 ml HClO₄/l H₂O, B=CH₃CN

Fluss: 0.75 ml/min

5 L-R Temperatur: 30.00°C 29.99°C

Säule: Kromasil C18 60*2mm

Gradient:

Zeit (min)	%A	%B
0.50	98	2
4.50	10	90
6.50	10	90
6.70	98	2
7.50	98	2

10 *Methode C (HPLC):*Eluent: A= H₃PO₄ 0.01 mol/l, B=CH₃CN

Fluss: 0.75 ml/min

L-R Temperatur: 30.01°C 29.98°C

Säule: Kromasil C18 60*2mm

15 Gradient:

Zeit (min)	%A	%B
0.00	90	10
0.50	90	10
4.50	10	90
8.00	10	90
8.50	90	10
10.00	90	10

Methode D (chirale HPLC):

Eluent: 50% iso-Hexan, 50% Ethanol

Fluss: 1.00 ml/min

5 Temperatur: 40°C

Säule: 250*4,6 mm, gefüllt mit Chiralcel OD, 10 µm

*Methode E (HPLC-MS):*Eluent: A= CH₃CN B=0.3 g 30%ige HCl / l H₂O

10 Fluss: 0.9 ml/min

Säulenofen: 50°C

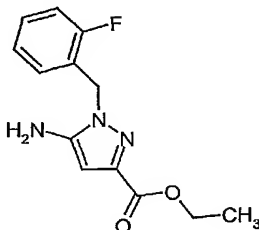
Säule: Symmetry C18 2.1*150mm

Gradient:

Zeit (min)	%A	%B	Fluss (ml/min)
0	10	90	0.9
3	90	10	1.2
6	90	10	1.2

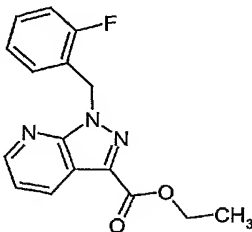
Ausgangsverbindungen:**I. Synthese von 1-(2-Fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbox-
amidin**

5

1A) 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester

- 10 100 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylester (Darstellung analog Borsche und Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) werden unter gutem Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 min gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin
- 15 hinzu und kocht über Nacht. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die Lösung roh weiter umgesetzt.

1B) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester



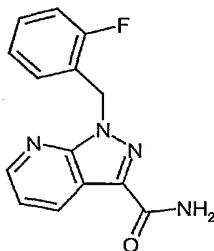
5 Die aus 1A) erhaltene Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethylaminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und eluiert mit
10 einem Toluol / Toluol-Essigester=4:1 -Gradienten. Ausbeute: 91.6 g (49.9 % d.Th. über zwei Stufen).

Smp. 85 °C

R_f (SiO₂, T1E1): 0.83

15

1C) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid

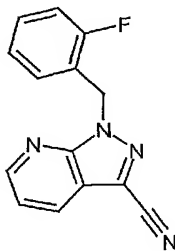


10.18 g (34 mmol) des in Beispiel 1B) erhaltenen Esters werden in 150 ml mit Ammoniak bei 0 - 10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

R_f (SiO₂, T1E1): 0.33

5

1D) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



10 36.1 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid aus Beispiel 1C) werden in 330 ml THF gelöst und mit 27 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluor-essigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40 °C ansteigt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser gegeben

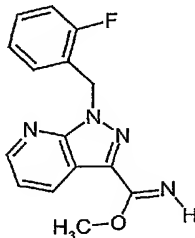
15 und dreimal mit je 0.5 l Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 1 N HCl gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 33.7 g (100% d.Th.)

Smp: 81°C

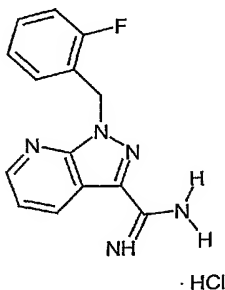
20 R_f (SiO₂, T1E1): 0.74

- 30 -

1E) (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäuremethylester

- 5 Man löst 30.37 g (562 mmol) Natriummethylat in 1.5 l Methanol und gibt 36.45 g (144.5 mmol) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (aus Beispiel 1D) hinzu. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und setzt die erhaltene Lösung direkt für die nächste Stufe ein.

10 *2F) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin*



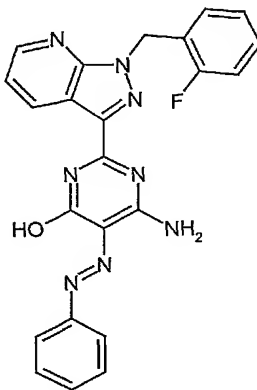
- 15 Die aus Beispiel 1E) erhaltene Lösung von (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäuremethylester in Methanol wird mit 33.76 g (32.19 ml, 562 mmol) Eisessig und 9.28 g (173 mmol) Ammoniumchlorid versetzt und über Nacht unter Rückfluss geführt. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt den Rückstand gut mit Aceton und saugt den ausgefallenen Feststoff ab.

- 31 -

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 5,93 (s, 2H); 7,1-7,5 (m, 4 H); 7,55 (dd, 1H); 8,12 (dd, 1H); 8,30 (dd, 1H); 9,5 (bs, 4H-austauschbar) ppm.
 MS (EI): m/z = 270,2 (M-HCl)

5

II. Synthese von 6-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-[(*E*)-phenyldiazenyl]-4-pyrimidinol



10

2.43 g (9.02 mmol) 1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid aus Bsp. I und Ethylcyano[(*E*)-phenyldiazenyl]acetat (1.96 g, 9.02 mmol) wurden für 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur filtrierte man vom ausgefallenen Niederschlag und wusch diesen mehrfach mit Toluol. Flash-Chromatographie (CH_2Cl_2 /Ethylacetat 50:1 \rightarrow EE) lieferte das gewünschte Produkt.

15

Ausbeute: 2.52 g (63%)

R_f -Wert: 0.72 (CH_2Cl_2 /MeOH 20/1)

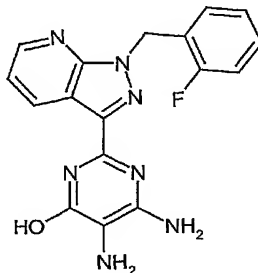
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, D_6 -DMSO), δ = 5.87 (s, 2 H, 2 x CH_2O) 7.17 (t, 1 H, Ar-H), 7.25 (d, 1 H, Ar-H), 7.3-7.6 (m, 6 H, Ar-H,, NH_2), 7.80 (d, 2 H, Ar-H), 8.75 (br. s, 2 H, Ar-H), 9.05 (d, 1 H), 10.23 (br. s, 1 H), 12.1 (br. s, 1 H).

20

- 32 -

LCMS: Ret.-zeit: 3.94 min (Säule: Symmetry, C-18, 3.5 μ m, 50X2.1 mm, Fluss 0.5 ml/min, 40°C, Gradient: Wasser (+0.1% Ameisensäure):Acetonitril (+0.1% Ameisensäure) bei 0 min: 90:10, bei 6.0 min 10:90); MS: (ESI pos.), m/z = 441 ($[M+H]^+$), (ESI neg.), m/z = 439 ($[M-H]^-$)

III. Synthese von 5,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-pyrimidinol



6-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-[(*E*)-phenyldiazenyl]-4-pyrimidinol (2.52 g, 5.72 mmol) aus Bsp. II und Raney-Ni (50% in H₂O, 0.217 g) wurden in DMF gelöst und bei 65 bar H₂ für 22 h bei 62°C hydriert. Nach Abkühlen nahm man in DMF auf, erhitze auf 100°C und filtrierte vom Katalysator. Die Mutterlauge wurde mit 10 ml HCl (5 N) und H₂O (20 ml) versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur filtrierte man vom ausgefallenen Niederschlag und wusch mit H₂O nach.

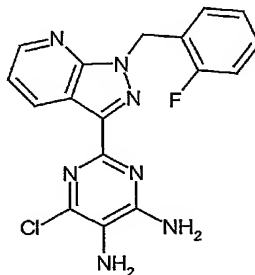
Ausbeute: 1.94 g (97 %)

R_F-Wert: 0.10 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1)

¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 5.78 (s, 2H, OCH₂), 5.90 (s, 2 H, NH₂), 7.1-7.4 (m, 7 H, Ar-H, NH₂), 8.64 (d, 1 H, Ar-H), 8.85 (s, 1 H, Ar-H), 11.7 (br. s, 1 H, OH).

LC-MS: Retentionszeit: 2.74 min (Säule: Symmetry, C-18, 3.5 μ m, 50X2.1 mm, Fluss 0.5 ml/min, 40°C, Gradient: Wasser (+0.1% Ameisensäure):Acetonitril (+0.1% Ameisensäure) bei 0 min: 90:10, bei 6.0 min 10:90)); MS: (ESI pos.), m/z = 352 ($[M+H]^+$), (ESI neg.), m/z = 350 ($[M-H]^-$)

IV. Synthese von 6-Chloro-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5-pyrimidindiamin



5,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-pyrimidinol (0.15 mg, 0.42 mmol) aus Bsp. III wurde in $POCl_3$ (5 ml) gelöst und mit N,N-Dimethylanilin (5.0 mg, 0.04 mmol, 0.1 Äquivalente) versetzt. Man erhitze für 4 h unter Rückfluss und entfernte dann das überschüssige Reagenz im Vakuum. Man nahm in Essigsäureethylester auf und wusch mit ges. wässriger $NaHCO_3$ -Lösung, H_2O und gesättigter wässriger $NaCl$ -Lösung. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingengt und per Flash-Chromatographie gereinigt (CH_2Cl_2 :MeOH 40:1).

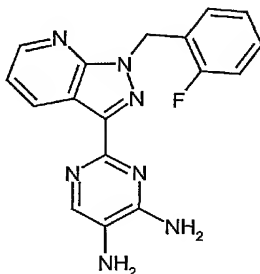
Ausbeute: 0.12 g (77 %)

R_f -Wert: 0.60 (CH_2Cl_2 /MeOH 10:1)

LCMS: Retentionszeit: 3.70 min (Säule: Symmetry, C-18, 3.5 μ m, 50X2.1 mm, Fluss 0.5 ml/min, 40°C, Gradient: Wasser (+0.1% Ameisensäure):Acetonitril (+0.1% Ameisensäure) bei 0 min: 90:10, bei 6.0 min

10:90)); MS: (ESI pos.), $m/z = 370$ ($[M+H]^+$), (ESI neg.), $m/z = 368$ ($[M-H]^-$)

5 **V. Synthese von 2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5-pyrimidindiamin**



10 6-Chloro-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5-pyrimidindiamin (74 mg, 0.20 mmol) aus Bsp. V wurde in MeOH (4 ml) gelöst und mit Pd/C (10%, 20 mg) und Ammoniumformiat (126 mg, 2.00 mmol, 10 Äquivalente) versetzt. Man erhitze für 2 Tage unter Rückfluss und ließ dann auf Raumtemperatur abkühlen, bevor vom Katalysator filtriert wurde. Die Reinigung erfolgte per
15 präparativer HPLC (Säule: Cromsil 120 ODS, C-18, 10 µm, 250X30 mm, Fluss 50 ml/min, Raumtemperatur, Gradient: Wasser Acetonitril bei 0 min: 90:10, bei 28 min 5:95) lieferte das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 0.054 g (80 %)

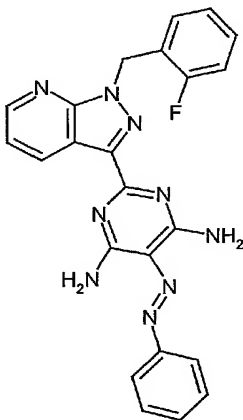
R_F-Wert: 0.10 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1)

20 ¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 5.90 (s, 2H, OCH₂), 7.1-7.6 (m, 6 H, Ar-H), 8.75 (d, 1 H, Ar-H), 8.98 (d, 1 H, Ar-H).

LCMS: Ret.-zeit: 2.66 min (Säule: Symmetry, C-18, 3.5 µm, 50X2.1 mm, Fluss 0.5 ml/min, 40°C, Gradient: Wasser (+0.1% Ameisensäure):Acetonitril (+0.1% Ameisensäure) bei 0 min: 90:10, bei 6.0 min

10:90)); MS: (ESI pos.), $m/z = 336$ ($[M+H]^+$), (ESI neg.), $m/z = 334$ ($[M-H]^-$)

5 VI. Synthese von 2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-[(E)-phenyldiazenyl]-4,6-pyrimidindiamin



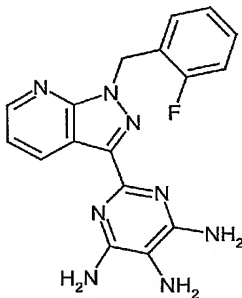
10 Man gibt zu einer gerührten Lösung von 21.92 g (71.7 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin in Toluol aus Beispiel I 3.87 g Natrium-methanolat und anschließend 12.2 g (71.7 mmol) Phenylazomalonalonitril (L.F.Cavalieri, J.F.Tanker, A.Bendich J.Am.Chem.Soc., 1949, 71, 533). Man rührt über Nacht bei 110°C und lässt abkühlen. Der hierbei ausgefallene Feststoff wird
15 abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Nach Trocknung erhält man 23 g (73 % d.Th.) der gewünschten Verbindung.

R_f-Wert: 0.50 (Toluol/EE 1:1)

¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), $\delta = 5.88$ (s, 2H, OCH₂), 7.1-7.5 (m, 7 H, Ar-H), 7.87 (br. s, 2 H, NH₂), 7.96 (s, 2 H, Ar-H), 8.00 (s, 1 H, Ar-H),
20 8.03 (s, 1 H, Ar-H), 8.48 (br. s, 2 H, NH₂), 8.65 (d, 1 H, Ar-H), 9.20 (d, 1 H, Ar-H)

MS: (ESI pos.), $m/z = 440$ ($[M+H]^+$)

VII. Synthese von 2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin Trihydrochlorid

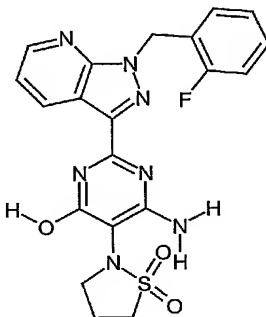


5 g (11.38 mmol) 2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-[(E)-phenyldiazenyl]-4,6-pyrimidindiamin aus Beispiel VI werden mit 800 mg 50proz. Raney-Nickel in Wasser in 60 ml DMF 22 Stunden lang bei 65 bar Wasserstoffdruck und 62°C hydriert. Man saugt vom Katalysator über Kieselgur ab, dampft die Lösung im Vakuum ein und rührt mit 5 N HCl. Der ausgefallene gelbbraune Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 3.1 g (59.3 % d. Th.) der gewünschten Verbindung. Die freie Base erhält man durch Ausschütteln mit verdünnter NaHCO₃-Lösung und extrahieren mit Essigsäureethylester. Der in beiden Phasen unlösliche Feststoff wird abgesaugt. Auch die Essigsäureethylesterphase enthält geringe Mengen der freien Base.

R_F-Wert: 0.18 (EE)

¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), $\delta = 4.45$ (br. s, 6 H, NH₂), 5.92 (s, 2H, OCH₂), 7.1-7.6 (m, 5 H, Ar-H), 8.76 (d, 2 H, Ar-H), 8.98 (d, 1 H, Ar-H)

VIII. 6-Amino-5-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-pyrimidinol



5

5,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-pyrimidinol (0.25 g, 0.71 mmol) aus Bsp. III wurde in Pyridin (2.5 ml) vorgelegt und mit 3-Chlorpropansulfonylchlorid (0.19 g, 1.1 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt. Nach 12 h bei Raumtemperatur engte man im Vakuum ein und löste in DMF (2.5 ml). Man versetzte mit K_2CO_3 (0.69 g, 5.0 mmol, 7 Äquiv.) und rührte für 20 h bei 40°C nach. Man nahm in Essigsäureethylester und H_2O auf und extrahierte mehrfach mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Die so erhaltenen Kristalle wurden mit CH_3CN verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

15

Ausbeute: 0.128 g (39 %)

1H -NMR: (300 MHz, D_6 -DMSO), δ = 2.43 (br. s, 2 H, CH_2), 3.29 (br. s, 2 H, CH_2), 3.60 (br. d, 2 H, CH_2), 5.82 (s, CH_2O), 6.8 (br. s, 2 H, NH_2), 7.1-7.5 (m, 5 H, Ar-H), 8.45 (s, 1 H, Ar-H), 8.69 (d, 1 H, Ar-H), 8.90 (d, 1 H, Ar-H), 11.93 (s, 1 H, OH).

20

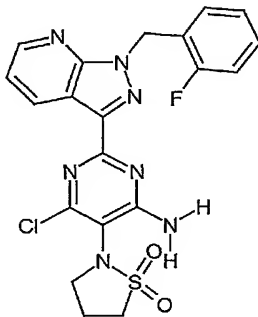
LCMS: Retentionszeit: 3.36 min (Säule: Symmetry, C-18, 3.5 μm , 50X2.1 mm, Fluss 0.5 ml/min, 40°C, Gradient: Wasser (+0.1% Ameisensäure):Acetonitril (+0.1% Ameisensäure) bei 0 min: 90:10, bei 6.0 min 10:90);

MS: (ESI pos.), m/z = 456 ($[M+H]^+$), (ESI neg.), m/z = 4.54 ($[M-H]^-$)

Beispiele

1. 6-Chloro-5-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-pyrimidinamin

5



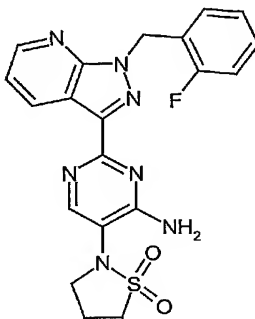
- 6-Amino-5-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin-3-yl]-4-pyrimidinol (0.080 g, 0.18 mmol) aus Bsp. VIII und Dichlorphenylphosphinoxid (2.0 ml) wurden bei 160°C für 2 h geführt. Nach Abkühlen hydrolysierte man mit Eiswasser und reinigte das Rohprodukt per präparativer HPLC (Säule: Cromsil 120 ODS, C-18, 10 µm, 250X30 mm, Fluss 50 ml/min, Raumtemp., Gradient: Wasser Acetonitril bei 0 min: 90:10, bei 28 min 5:95).

Ausbeute: 0.050 g (60 %)

- ¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 2.55 (t, 2 H, CH₂), z. T. überlagert von DMSO, 3.36 (t, 2 H, CH₂), z. T. überlagert von H₂O, 3.64 (tt, 2 H, CH₂), 5.84 (s, CH₂O), 7.1-7.5 (m, 5 H, Ar-H), 7.9 (br. s, 2 H, NH₂), 8.66 (dd, 1 H, Ar-H), 8.91 (d, 1 H, Ar-H).

- LCMS: Ret.-zeit: 3.90 min (Säule: Symmetry, C-18, 3.5 µm, 50X2.1 mm, Fluss 0.5 ml/min, 40°C, Gradient: Wasser (+0.1% Ameisensäure):Acetonitril (+0.1% Ameisensäure) bei 0 min: 90:10, bei 6.0 min 10:90); MS: (ESI pos.), *m/z* = 474 ([M+H]⁺), (ESI neg.), *m/z* = 472 ([M-H]⁻)

2. 5-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-pyrimidinylamin



5

2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5-pyrimidindiamin (50 mg, 0.15 mmol) aus Bsp. V in Pyridin (1.3 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 3-Chloropropansulfonylchlorid (79 mg, 0.45 mmol, 3 Äquivalente) versetzt. Man rührte für 12 h bei Raumtemperatur und versetzte mit weiterem 3-Chloropropansulfonylchlorid (39 mg, 0.23 mmol, 1.5 Äquivalente). Nach 6 h entfernte man überschüssiges Reagenz im Vakuum und reinigte per Flash-Chromatographie (CH₂Cl₂:MeOH 20:1). Das so erhaltene Zwischenprodukt wurde in DMF (1 ml) aufgenommen, mit K₂CO₃ (144 mg, 1.04 mmol, 7 Äquivalente) versetzt und für 12 h bei 80°C erhitzt. Anschließend entfernte man DMF im Vakuum und reinigte per Flash-Chromatographie (CH₂Cl₂:MeOH 20:1).

10

15

Ausbeute: 0.021 g (32 %)

R_F-Wert: 0.45 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1)

¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 2.60 (tt, 2 H, CH₂), 3.41 (t, 2 H, CH₂), 3.75 (t, 2 H, CH₂), 5.70 (br. s, 2H, NH₂), 5.94 (s, CH₂O), 6.9-7.4 (m, 5 H, Ar-H, NH₂), 8.45 (s, 1 H, Ar-H), 8.60 (d, 1 H, Ar-H), 8.91 (d, 1 H, Ar-H).

20

LCMS: Ret.-zeit: 3.10 min (Säule: Symmetry, C-18, 3.5 μ m, 50X2.1 mm, Fluss 0.5 ml/min, 40°C, Gradient: Wasser (+0.1% Ameisensäure):Acetonitril (+0.1% Ameisensäure) bei 0 min: 90:10, bei 6.0 min 10:90); MS: (ESI pos.), m/z = 440 ($[M+H]^+$), (ESI neg.), m/z = 438 ($[M-H]^-$)

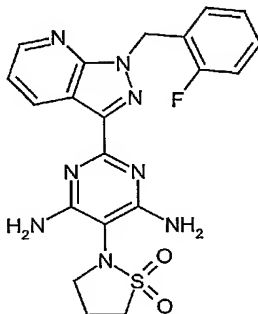
5

Alternativ wurde 5-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-pyrimidinylamin (Bsp. 2) hergestellt aus 6-Chloro-5-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-pyrimidinamin (0.040 mg, 0.084 mmol) aus Bsp. 1, das in MeOH (4 ml) gelöst und mit Pd/C (10%, 0.009 g) und Ammoniumformiat (0.053 mg, 0.84 mmol, 10 Äquiv.) versetzt wurde. Man erhitze für 2 Tage unter Rückfluss und ließ dann auf Raumtemperatur abkühlen, bevor vom Katalysator filtriert wurde. Das Rohprodukt wurde im Vakuum eingeeengt.

15 Ausb.: 0.007 g (19 %)

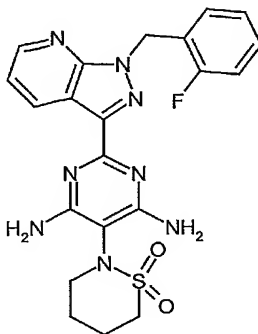
Die spektroskopischen Daten waren identisch mit dem über die vorstehend beschriebene Route hergestellten Produkt.

20 3. 5-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,6-pyrimidindiamin



- 2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin (0.30 g, 0.86 mmol) aus Bsp. VII wurde bei Raumtemperatur in Pyridin (2 ml) gelöst und mit 3-Chlorpropansulfonylchlorid (0.23 g, 1.3 mmol, 1.5 Äquivalente) versetzt. Man rührte für 12 h bei Raumtemperatur und entfernte anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in DMF (1 ml) gelöst und mit K_2CO_3 (0.83 g, 6.0 mmol, 7 Äquivalente) versetzt. Man rührte für 12 h bei 80°C. Die Rohmischung wurde per präparativer HPLC (Säule: Cromsil 120 ODS, C-18, 10 μ m, 250X30 mm, Fluss 50 ml/min, Raumtemp., Gradient: Wasser Acetonitril bei 0 min: 90:10, bei 28 min 5:95) gereinigt.
- Ausbeute: 0.22 g (55 %)
- R_F -Wert: 0.25 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1)
- 1H -NMR: (400 MHz, D_6 -DMSO), δ = 2.45 (tt, 2 H, CH_2 , z.T. überlagert von DMSO), 3.46 (t, 2 H, CH_2), z.T. überlagert von 3.50 (t, 2 H, CH_2), 5.81 (s, CH_2O), 6.6 (br. s, 4 H, 2 x NH_2), 7.1-7.4 (m, 5 H, Ar-H), 8.62 (m_c , 1 H, Ar-H), 9.03 (d, 1 H, Ar-H).
- LCMS: Ret.-zeit: 2.80 min (Säule: Symmetry, C-18, 3.5 μ m, 50X2.1 mm, Fluss 0.5 ml/min, 40°C, Gradient: Wasser (+0.1% Ameisensäure):Acetonitril (+0.1% Ameisensäure) bei 0 min: 90:10, bei 6.0 min 10:90); MS: (ESI pos.), m/z = 455 ($[M+H]^+$), (ESI neg.), m/z = 499 ($[M-H, +HCOOH]^-$)

4. 5-(1,1-Dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,6-pyrimidindiamin



5

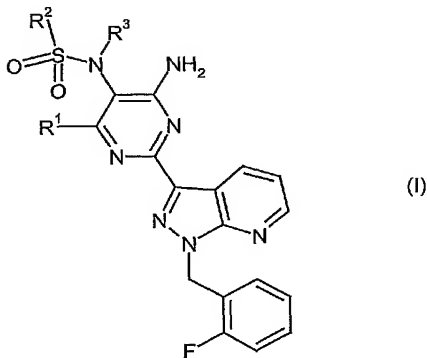
- 2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin
(0.080 g, 0.23 mmol) aus Bsp. VII wurde bei Raumtemperatur in Pyridin (5 ml) ge-
löst und mit 4-Chlorbutansulfonylchlorid (0.065 g, 0.34 mmol, 1.5 Äquivalente;
Darstellung aus Tetrahydrothiophen gemäß Runge et al., J. Prakt. Chem. 1955, 279,
10 288) versetzt. Man rührte für 12 h bei Raumtemperatur und entfernte anschließend
das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in
DMF (1 ml) gelöst und mit K₂CO₃ (0.22 g, 1.6 mmol, 7 Äquivalente) versetzt. Man
rührte für 12 h bei 80°C. Die Rohmischung wurde per präparativer HPLC (Säule:
Cromsil 120 ODS, C-18, 10 µm, 250X30 mm, Fluss 50 ml/min, Raumtemp.,
15 Gradient: Wasser Acetonitril bei 0 min: 90:10, bei 28 min 5:95) gereinigt.

Ausbeute: 0.022 g (19%)

R_F-Wert: 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1)

¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 1.90 (m, 2 H, CH₂), 2.15 (m, 2 H, CH₂),
3.48 (m, 4 H, 2 x CH₂), 5.80 (s, CH₂O), 6.48 (br. s, 4 H, 2 x NH₂),
20 7.1-7.4 (m, 5 H, Ar-H), 8.61 (m, 1 H, Ar-H), 9.05 (d, 1 H, Ar-H).

LCMS: Retentionszeit: 2.90 min (Säule: Symmetry, C-18, 3.5 μ m, 50X2.1 mm, Fluss 0.5 ml/min, 40°C, Gradient: Wasser (+0.1% Ameisensäure):Acetonitril (+0.1% Ameisensäure) bei 0 min: 90:10, bei 6.0 min 10:90)); MS: (ESI pos.), m/z = 469 ($[M+H]^+$)

Patentansprüche**1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)**

5

worin

R^1 für H, Cl oder NH_2 steht;

10

R^2 und R^3 zusammen mit den Heteroatomen, an welche sie gebunden sind, einen fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden, der gesättigt oder teilweise ungesättigt sein kann, gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O, S enthalten kann und gegebenenfalls substituiert sein kann;

15

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

20

worin

- 45 -

R^1 für H, Cl oder NH_2 steht;

5 R^2 und R^3 zusammen mit den Heteroatomen, an welche sie gebunden sind, einen fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden, der gesättigt oder teilweise ungesättigt sein kann, gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O, S enthalten kann;

10 sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

3. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

15 R^1 für H, Cl oder NH_2 steht;

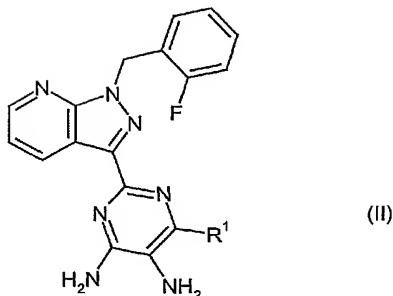
R^2 und R^3 zusammen mit den Heteroatomen, an welche sie gebunden sind, einen gesättigten fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden;

20 sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, umfassend die Umsetzung der Verbindung der Formel (II)

25

- 46 -



wobei R^1 wie vorstehend definiert ist;

5 mit einer Verbindung der Formel $X-L-SO_2X$

wobei

10 X für eine durch eine Aminogruppe substituierbare Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen steht;

15 L für eine Alkandiygruppe oder eine Alkendiylgruppe mit jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatomen steht, wobei ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, S ersetzt sein können, und wobei die Gruppe gegebenenfalls substituiert sein kann;

20 in Gegenwart einer organischen Base bei Raumtemperatur und anschließender Umsetzung mit einer Base in einem organischen Lösungsmittel unter Erhitzen.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung von Krankheiten.

6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.
- 5 7. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.
- 10 8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren.
- 15 9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren.
- 20 10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- 25 11. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie.
12. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien.
- 30 13. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von sexueller Dysfunktion.

14. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln mit antiinflammatorischen Eigenschaften.
- 5 15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems.
- 10 16. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 15, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren oder in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, eingesetzt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No

PCT/EP 01/13064

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P9/00 A61P15/00
 //(C07D471/04,231:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 06567 A (BAYER AG) 10 February 2000 (2000-02-10) cited in the application claims 1,7-11 -----	1,6, 10-14
A	WO 00 06568 A (BAYER AG) 10 February 2000 (2000-02-10) cited in the application claims 1,13-17 -----	1,6, 10-14
A	WO 00 06569 A (BAYER AG) 10 February 2000 (2000-02-10) cited in the application claims 1,12-16 -----	1,6, 10-14



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 March 2002

Date of mailing of the international search report

11/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2230 HV Rijswijk
 Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/13064

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0006567	A	10-02-2000	DE	19834045 A1	03-02-2000
			AU	5160499 A	21-02-2000
			WO	0006567 A1	10-02-2000
			EP	1104421 A1	06-06-2001
WO 0006568	A	10-02-2000	DE	19834047 A1	03-02-2000
			AU	5283999 A	21-02-2000
			WO	0006568 A1	10-02-2000
			EP	1102767 A1	30-05-2001
WO 0006569	A	10-02-2000	DE	19834044 A1	03-02-2000
			AU	5284099 A	21-02-2000
			BG	105177 A	30-11-2001
			BR	9912562 A	02-05-2001
			CN	1317005 T	10-10-2001
			WO	0006569 A1	10-02-2000
			EP	1102768 A1	30-05-2001
			NO	20010149 A	26-03-2001
			SK	1302001 A3	06-08-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In — ionales Aktenzeichen

PCT/EP 01/13064

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P9/00 A61P15/00 //(C07D471/04, 231:00, 221:00)		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 06567 A (BAYER AG) 10. Februar 2000 (2000-02-10) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,7-11 ---	1,6, 10-14
A	WO 00 06568 A (BAYER AG) 10. Februar 2000 (2000-02-10) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,13-17 ---	1,6, 10-14
A	WO 00 06569 A (BAYER AG) 10. Februar 2000 (2000-02-10) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,12-16 -----	1,6, 10-14
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 28. März 2002		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 11/04/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Alfaro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/13064

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0006567	A	10-02-2000	DE	19834045 A1	03-02-2000
			AU	5160499 A	21-02-2000
			WO	0006567 A1	10-02-2000
			EP	1104421 A1	06-06-2001
WO 0006568	A	10-02-2000	DE	19834047 A1	03-02-2000
			AU	5283999 A	21-02-2000
			WO	0006568 A1	10-02-2000
			EP	1102767 A1	30-05-2001
WO 0006569	A	10-02-2000	DE	19834044 A1	03-02-2000
			AU	5284099 A	21-02-2000
			BG	105177 A	30-11-2001
			BR	9912562 A	02-05-2001
			CN	1317005 T	10-10-2001
			WO	0006569 A1	10-02-2000
			EP	1102768 A1	30-05-2001
			NO	20010149 A	26-03-2001
			SK	1302001 A3	06-08-2001